Aus der Chirurgischen Klinik der Universität Bonn.
Direktor: Professor Dr. Freiherr v. Redwitz.

Über die Wirkung des Collip'schen Parathormones auf den Serumcalciumspiegel und die Gerinnungszeit im Blut des Menschen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Bonn.

Vorgelegt am 17. Juni 1936

von

Christian August Sticher,
Schiffsarzt aus Beuel b./Bonn.

Druck von H. Trapp, Bonn, Stiftsgasse 11 / 1936.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Bonn.

Referent: Prof. Dr. Freiherr v. Redwitz.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546416_0075

Nach Collips Untersuchungen im Jahre 1925 war es ihm gelungen, durch Injektion von Nebenschilddrüsenextrakt beim Tier (Hund) den Calciumspiegel um das ein-, zwei- oder mehrfache, bis zur tödlichen Hypercalcaemie zu erhöhen. Als Standardeinheit des Hormons bezeichnete Collip den hundertsten Teil der Extraktmenge, welche nötig ist, um den Calciumspiegel bei einem 20 kg schweren Hund 15 Std. nach der Injektion um 5 mg% zu erhöhen. Mit dieser Standardeinheit wird das Präparat heute von der Fa. Ell Lilli & Co., U. S. A. in den Handel gebracht.

1927 prüfte Leo M. Zimmermann die Wirkung des Epithelkörperchenhormons nach, und zwar 1. in Versuchen an 10 normalen Hunden, 2. an 6 nicht ikterischen Patienten, 3. an 7 Hunden mit Choledochus- und Cysticusligatur, 4. an 3 ikterischen Patienten. Er kam dabei zu dem Ergebnis, daß der Serumcalciumspiegel bei normalen, wie bei ikterischen Individuen regelmäßig erhöht wurde, daß aber diese Steigerung keinen Einfluß auf die Gerinnungszeit habe. Er hielt daher bei normalen und ikterischen Patienten die Zufuhr von Kalk zur Steigerung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes nicht für erfolgversprechend.

Da diese Angaben mit denen Collips nicht übereinstimmen, da es ferner für den Chirurgen von Wert wäre, wenn er ein zuverlässiges Mittel in der Hand hätte, mit welchem er die Gerinnung des Blutes beschleunigen könnte, wurde von mir die Wirkung des Parathormones in einer Reihe von Versuchen am Menschen erprobt.

Methodik: Zur Bestimmung des Serumcalciums wurde die Methode nach de Waard gewählt. Es wurden regelmäßig 5—6 ccm Blut aus der Cubitalvene entnommen. Bei der Entnahme war darauf zu achten, daß die Vene sofort getroffen wurde, um eine Beimengung von Gewebssaft zum Blut zu verhüten, da sonst der Calciumwert sofort erhöht ist. Um diese Fehlerquelle noch mehr auszuschalten, wurden immer erst ein

paar Tropfen Blut ablaufen gelassen, ehe es aufgefangen wurde. Zur Punktion wurden nur solche Nadeln verwandt, die mit aq. dest. gereinigt und im Trockenschrank sterilisiert waren. Von dem durch Zentrifugieren gewonnenem Serum wurden immer zweimal ein ccm getrennt zwecks Kontrolle untersucht. Waren geringe Differenzen in beiden Werten, so wurde das Mittel errechnet, und dieses in den Kurvenverlauf eingesetzt. Der Normalwert des Serumcalciumspiegels liegt etwa zwischen 10 und 11 mg%. Bei einer Reihe von Patienten lag jedoch der Normalwert noch höher, ohne das irgendwie Zeichen einer Störung im Calciumstoffwechsel objektiv nachweisbar gewesen wären.

Die Gerinnungszeit wurde nach Fonio bestimmt. Hierbei lag der Normalwert in der Mehrzahl der Fälle zwischen 25 und 30 Minuten.

Die Untersuchungen wurden über 24 Std. (manchmal länger) fortgesetzt, und zwar in der Regel so, daß zuerst die jeweiligen Nüchternwerte bestimmt wurden, worauf in den ersten Versuchen 40 Einheiten injiziert wurden. Nach der Injektion blieben die Patienten 10 Std. lang nüchtern und wurden Blutentnahmen nach 1, 2, 3, 5, 7, 10, 14, 24 Std. gemacht. In weiteren Versuchen wurde aber bald die Hormongabe auf 60 Einheiten gesteigert und anstelle der 14-Std.-Werte jeweils die 13- und 16-Std.-Werte bestimmt. Manchmal wurden die Proben, besonders in den ersten Stunden nach der Injektion etwas häufiger entnommen. Die gefundenen Werte wurden graphisch dargestellt. Die Zimmertemperatur wurde ebenfalls notiert, blieb aber nach Möglichkeit und in der Mehrzahl der Fälle konstant.

Von allen Patienten wurde ferner genaue Anamnese und Befund erhoben, um etwa vorhandene Störungen endokriner Drüsen oder solche im Calciumstoffwechsel nicht zu übersehen.

Im Leerversuch ohne Hormon erfuhren weder die Serumcalciumwerte noch die Gerinnungszeit im Verlauf von 24 Std. irgendwelche wesentlichen Schwankungen, sodaß die beiden Kurven fast in Geraden parallel zueinander verlaufen. Solche Leerversuche wurden an einem 15jährigen Pat. mit einer Rippenquetschung und einem 16jährigen Pat., der wegen einer Epi-

didymitis tbc. in der Klinik lag, angestellt. Die Kurven zeigen Fig. 1. u. 2.

Fig. 1

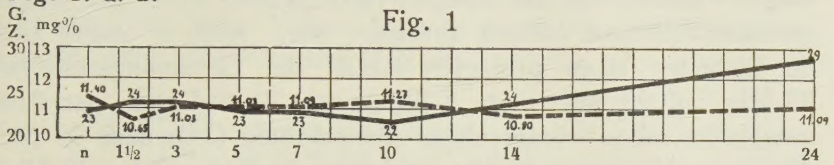
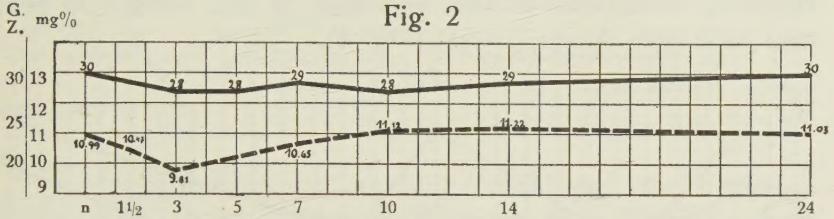


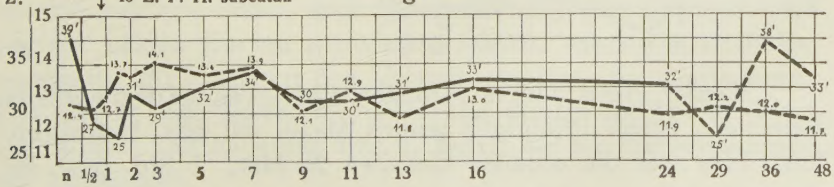
Fig. 2



Bei 5 Patienten wurde dann nach Entnahme des Nüchternwertes je 40 Einh. subcutan od. intramuskulär gegeben.

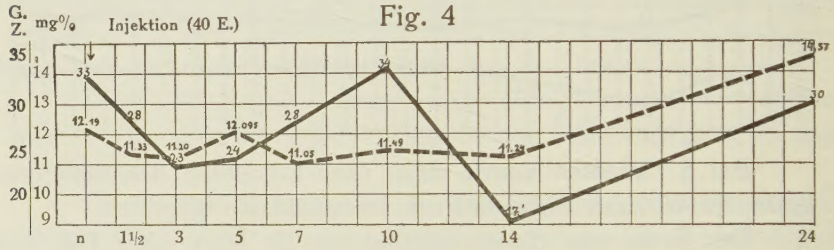
Der Erste aus dieser Gruppe ein 20 Jahre alter Pat. mit einer Rachitis tarda reagierte mit einer sofortigen Beschleunigung der Blutgerinnung, welche nach 1½ Std. ihre schnellste Zeit erreichte. Der Ausgangswert war 39 Min. Nach 1½ Std. dauerte die Gerinnungszeit nur noch 25 Min.; nach dieser Zeit hielt sie sich zwischen 29 und 33 Min. und erreichte nach 29 Std. mit 25 Min. wieder den tiefsten Wert, nach 36 Std. dauerte sie 38 Min., nach 48 Std. 33 Min., worauf abgebrochen wurde. Die Calciumkurve verlief etwa folgendermaßen: Ausgangswert 12,4 mg% nach der Injektion trat nicht sofort eine Steigerung ein, sondern eine wesentliche Erhöhung war erst nach 1½ Std. zu registrieren. Der höchste Wert lag bei 3 Std. mit 14,1 mg%; die Werte schwankten dann zwischen 13,9 und 11,8 mg%, bis sie nach 24 Std. 11,9 erreichten, welcher Wert sich in der Folgezeit nicht mehr wesentlich änderte. (Fig. 3).

Fig. 3



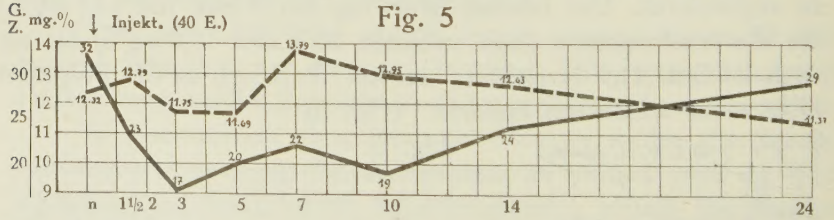
Der nächste Fall betraf einen 15jährigen Jungen, der wegen Phimose von der hiesigen Nervenklinik, wo er sich wegen genuiner Epilepsie befand, zuverlegt war. Auch er zeigte nach 40 Einheiten einen prompten Abfall der Gerinnungszeit von 33 Min. auf 23 Min. nach 3 Std., nach 10 Std. war der Ausgangswert schon wieder etwas überschritten (34); nach 14 Std. deutlicher Abfall auf 17 Min. und nach 24 Std. wieder 30 Min., also nahe dem Ausgangswert (Fig. 4).

Fig. 4



Es folgte dann ein 35jähriger Mann mit einer alten Kriegsschußverletzung der linken Hüfte. Bei ihm fiel die Ger.-Zeit von 32 auf 17 Min. nach 3 Std., stieg dann langsam auf 22 Min. nach 7 Std., um nach einem ganz kurzen Abfall auf 19 Min. nach 10 Std. dem Nüchternwert wieder zuzustreben, der nach 24 Std. mit 29 Min. annähernd wieder erreicht ist. Die Calciumwerte reagieren anfangs schlecht, liegen teils höher, teils tiefer als der Ausgangswert, erreichen aber plötzlich nach 7 Std. ein Maximum und fallen dann langsam zum Nüchternwert ab, der nach 24 Std. sogar etwas unterschritten wird (Fig. 5).

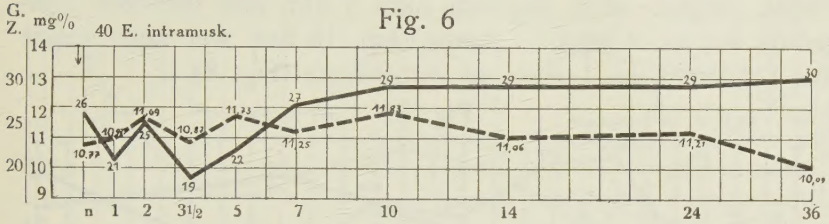
Fig. 5



Wieder etwas anders verlaufen die Kurven bei dem nächsten Patienten, einem 19jährigen jungen Mann mit bds. Hohlspreizfuß. Hier war die normale Ger.-Zeit 26 Min., 1 Std. post. Inj.

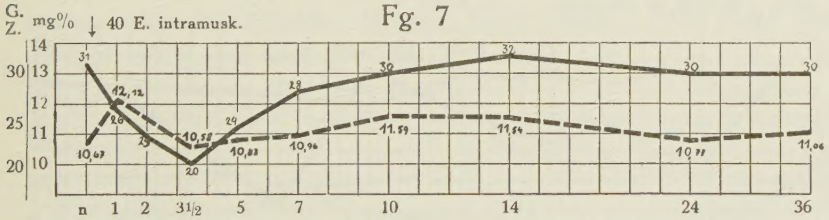
21 Min., 2 Std. p. I. 25 Min., 3½ Std. p. I. 19 Min. Dann steigt die Ger.-Zt. langsam auf 29 Min. nach 10 Std. und hält sich auch weiterhin auf dieser Höhe. Ebenso waren die Calciumschwankungen nicht überwältigend (Fig. 6).

Fig. 6



Etwas einleuchtender war der Verlauf bei dem darauffolgenden Fall, einem 25jährigen Mann mit einer Lunatummalacie rechts. Die Ger.-Zt. fiel von 31 auf 20 Min. nach 3½ Std., stieg dann aber ständig an, und war nach 7 Std. fast schon wieder auf dem Normalwert, um auch im weiteren Verlauf die Injektion konsequent zu ignorieren. Der Calciumwert stieg nach 1 Std. von 10,67 auf 12,12 mg%, fiel aber sofort wieder in den alten Ausgangswert zurück, den er nach 10 und 14 Std. mit 11,59 und 11,54 nur angedeutet überstieg (Fig. 7).

Fg. 7



Da bei der Dosierung von 40 Einheiten keinerlei subjektive Beschwerden für die Patienten entstanden, das Mittel also anstandslos vertragen wurde, es aber auch von Interesse war, ob eine stärkere Dosis auch entsprechend größere Schwankungen der beiden Kurven veranlassen könnte, wurden in der Folge regelmäßig 60 Einheiten pro Versuch gegeben. Es wurde ferner statt des 14 Std.-Wertes in jedem Falle der 13- und 16-Std.-Wert untersucht. Das Ergebnis war in Bezug auf die Blutgerinnungszeit verblüffend.

Schon beim ersten Versuch an einem 33jährigen Mann mit einer Talusluxation rechts fiel neben der starken Beschleunigung der Ger.-Zt. nach 2 Std. eine zweite Zacke im Verlauf der Kurve nach 16 Std. auf. Die Calciumwerte lagen normal schon etwas erhöht, zeigten aber ebenfalls nach 5 Std. eine deutliche Steigerung um ca. 2 mg%. Auch nach 16 Std. war noch immer eine Erhöhung um 1 mg% zu verzeichnen (Fig. 8).

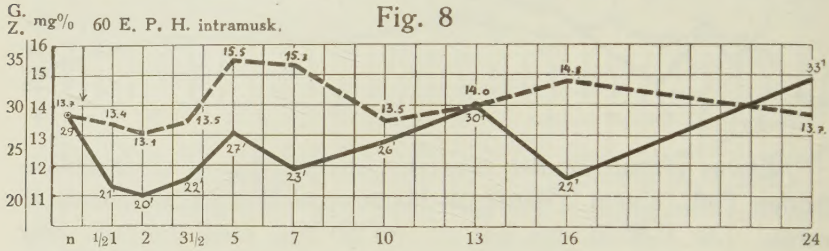


Fig. 8

In den folgenden Fällen trat die Beschleunigung der Ger.-Zeit nach 16 Std. noch mehr hervor, ging sogar manchmal unter die regelmäßig im Anfang eines jeden Versuches auftretende Beschleunigung herunter. Die hier wiedergegebenen Kurven werden das eindeutig zeigen.

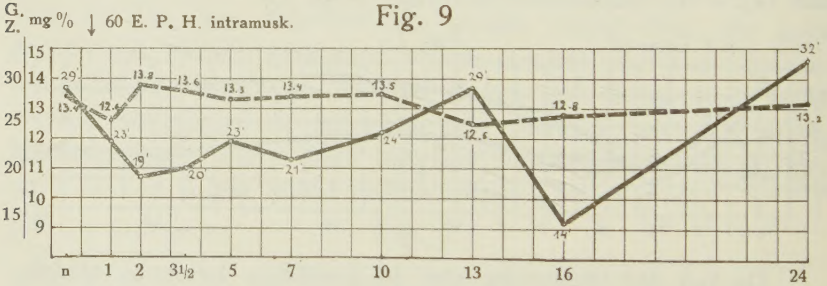


Fig. 9

Fig. 9 stellt den Verlauf der Kurven bei einem 26jährigen Steinbrucharbeiter dar, welcher wegen Kniegelenksbeschwerden (Chondromatose?) in der Klinik war. Hier erfolgt prompter Abfall der Gerinnungszeit nach 2 Std., langsamer Anstieg der Kurve wieder zum Ausgangswert (13 Std.), dann steiler Abfall auf 14 Min. nach 16 Std. Nach 24 Std. ist der Nüchternwert schon wieder erreicht und etwas höher als dieser. Die Calcium-

werte lagen von Anfang an hoch und erfuhren auch im übrigen Verlauf keine größere Steigerung, wenn man von der leichten Erhöhung nach 2 Std. absehen will.

Fig. 10

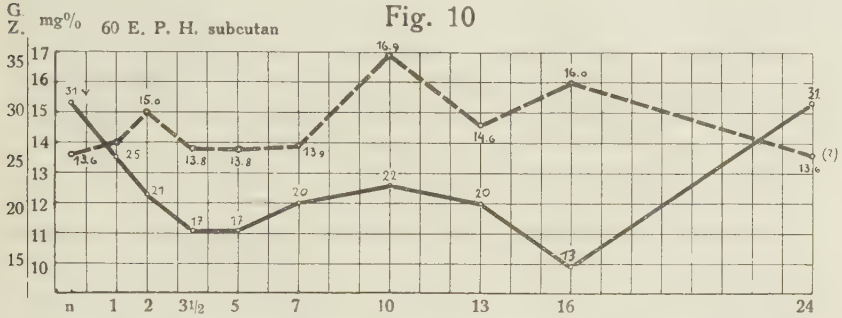
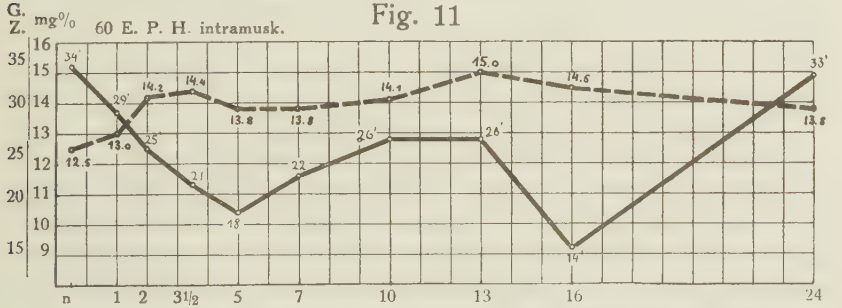


Fig. 10 stellt die beiden Kurven bei einem 24jähr. Maurergehilfen mit Becken- und Unterschenkelfraktur dar. Bei ihm wirkten die 60 Einheiten sehr stark. Er hatte normal eine Ger.-Zeit von 31 Min., welche 3½ Std. nach der Injekt. auf 17 Min. gesunken war. Den Ausgangswert konnte er bis nach 13 Std. nicht mehr erreichen, sondern hielt sich nur auf einer geringen Höhe, bis nach 16 Std. der starke Abfall auf 13 Min. kam. Nach 24 Std. war der Ausgangswert wieder erreicht. Die Calciumkurve hatte drei Gipfel: Normal 13,6; nach 2 Std. 15,0; nach 10 Std. 16,9 und nach 16 Std. 16,0 mg%.

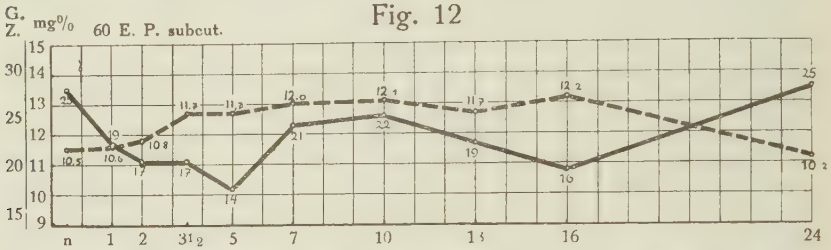
Fig. 11



Ein ähnliches Bild bietet die Fig. 11 (33jähriger Metzgergeselle mit Osteochondritis dissecans); hier bleibt nach dem ersten Gipfel in der Calcium-Kurve diese auf annähernd der gleichen Höhe, und geht nach 13 Std. noch etwas hinauf, um

auch nach 24 Std. den Ausgangswert noch um über 1 mg% zu überbieten.

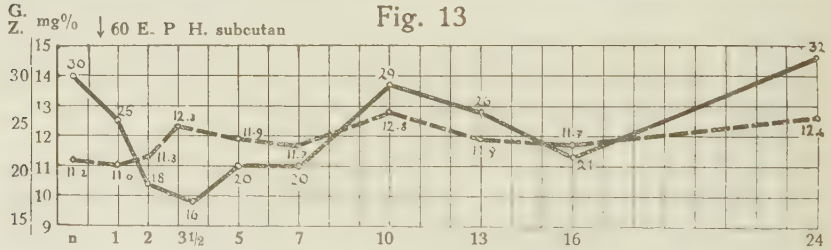
Fig. 12



In Fig. 12 (26jähriger Kraftfahrer, Contusion des Fußes und des Kopfes) findet man beinahe das gleiche Bild: Größte Beschleunigung der Ger.-Zeit nach 5 Std., zweites Tal in der Kurve nach 16 Std. Die Calciumwerte bleiben während der Zeit des Versuches von 3½ Std. p. s. ab dauernd auf ungefähr der gleichen Höhe. Nach 24 Stunden gelangen beide Kurven wieder zu ihren Nüchternwerten.

Bei dem folgenden Patienten, einem 29jährigen Arbeiter mit Schädelfraktur (Fig. 13) wirkte das Mittel ebenfalls prompt,

Fig. 13

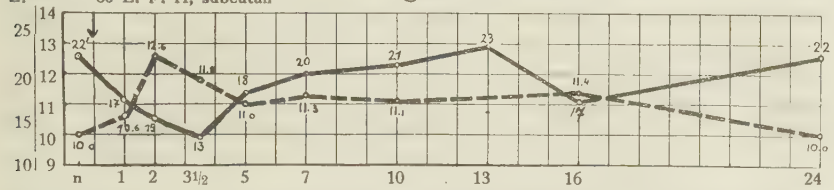


aber offenbar nicht ganz so stark, wie bei den drei vorhergehenden Fällen. Er konnte nämlich trotz eines deutlichen Abfalls der Gerinnungskurve bei 3½ Std. nach 10 Std. Nüchternwert fast wieder erreichen, reagierte dann doch nach 16 Std. mit einer nochmaligen, allerdings nicht mehr so starken Beschleunigung. Die Calciumkurve weist zwei deutliche Zacken nach 3½ und 10 Std. auf, und bleibt auch nach 24 Std. noch erhöht.

Der folgende Fall ist insofern interessant, als es sich hier um einen 62 jährigen Patienten, mit einem Choledochusverschluß

und hochgradigen Ikterus handelte (Fig. 14). Die Erwartung, daß

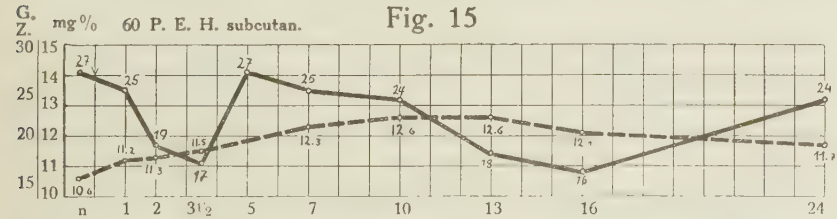
Fig. 14.



hier infolge von Cholämie (deutlich ikterisches Serum) eine Verzögerung der Blutgerinnung einträte, bestätigte sich nicht, sondern im Gegenteil ging die Gerinnung gegenüber der Norm etwas beschleunigt vonstatten. Der Nüchternwert war 22 Min.; nach 3½ Std. Beschleunigung von 13 Min., nach 13 Std. Anstieg auf 23 Min.; geringer Abfall auf 17 Min. nach 16 Std. Nach 24 Std. war der Wert vom Tage vorher wieder erreicht. Vielleicht darf man in diesem Fall die relativ geringe Reaktion zu den beiden Hauptbeschleunigungszeiten und die dazwischen liegende Rückkehr zum Ausgangswert als einziges Zeichen einer Störung in der Gerinnung auffassen. Die Calciumkurve zeigt nach 2 Std. eine deutliche Steigerung um 2,6 mg%, und hält sich auch im weiteren Verlauf immer um ca. 1 mg% erhöht.

Ein eigenartiges und sehr bemerkenswertes Bild bietet Fig. 15. Es handelt sich um einen 16jährigen Lehrling, der in

Fig. 15



der Klinik wegen großer subcutaner Hämatome an beiden unteren Extremitäten nach Stößen ganz leichter Art zur Aufnahme kam. In der Anamnese wurde häufiges spontanes Nasenbluten angegeben. Daß eine Störung im Gerinnungsmechanismus des Blutes vorlag, war anzunehmen, und wurde auch durch den Verlauf der Gerinnungskurve bestätigt. Der Nüchternwert lag allerdings

bei 27 Min. normal. Nach einer Stunde setzte auch der Abstieg der Kurve ein und erreichte nach 3½ Std. 17 Min. Im Gegensatz zu den bisherigen Kurven trat dann aber statt eines langsamen oder gar keines Anstieges eine steile Rückkehr zum Ausgangswert (27 Min.) ein. Dann setzte aber sofort wieder ein langsamer Abstieg ein, der nach 16 Std. seinen tiefsten Punkt mit 16 Min. erreichte. Auch nach 24 Std. war der Wert vom Tage vorher noch nicht wieder erreicht. In der Calciumkurve setzte ein langsamer aber deutlicher Anstieg ein, der nach 13 Std. seinen Höhepunkt erreichte, dann ebenso langsam wieder abfiel und auch nach 24 Std. noch um 1 mg% gegenüber dem ersten Wert höher lag. Der Verlauf der Gerinnungskurve zeigt deutlich, wie auf den Hormonstoß hin die Beschleunigung eintritt, diese aber sofort infolge der Wirkung des störenden Agens wieder zunichte gemacht wird, um sich dann langsam, aber um so deutlicher und nachhaltiger auszuwirken. Eine verzögerte Wirkung des Hormons auf den Calciumstoffwechsel zeigt auch der Verlauf der Calciumkurve.

Die beiden nächsten Tabellen (Fig. 16 u. 17) sind an ein

Fig. 16

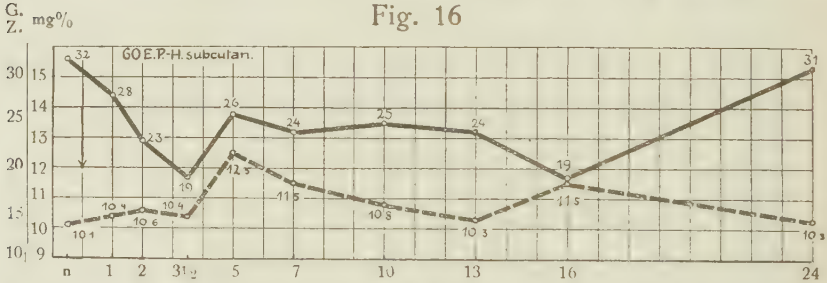
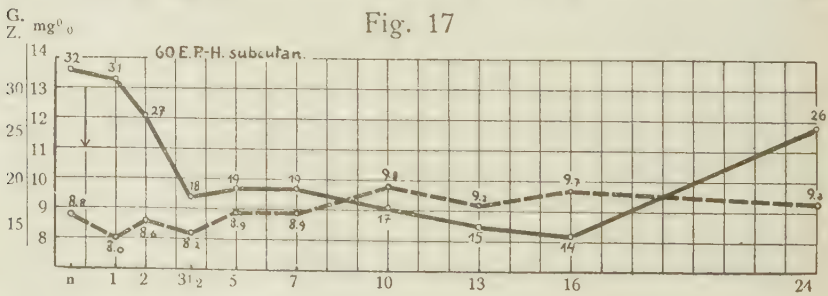


Fig. 17



und demselben Patienten gewonnen und liegen zeitlich 10 Tage auseinander. Es lag hier eine Choledochusstenose bei einem 52jähr. Pat. mit hochgradigem Ikterus vor. Der Ausgangswert der Ger. lag beide Male bei 32 Min., also gegenüber der Norm etwas erhöht. In beiden Kurven trat die größte Beschleunigung nach 3½ und 16 Std. ein. Man erkennt aber deutlich, wie die Hormongabe das zweite Mal stärker und nachhaltiger auf die Gerinnungszeit wirkt. Dagegen liegt hier die eigentümliche Tatsache vor, daß der Calciumspiegel beim zweiten Mal deutlich gesunken ist und daß die zweite Kurve auch eine bedeutend geringere Reaktion auf den Kalkstoffwechsel zeigt, als die erste. Während nämlich bei der ersten eine starke Steigerung bei 5 Std. und eine deutliche Steigerung bei 16 Std. liegt, läßt sich bei der zweiten Kurve der Calciumspiegel nur widerwillig auf eine Erhöhung ein. Wie die eigentümliche Lage der zweiten gegenüber der ersten Kurve zu erklären ist, wage ich heute noch nicht zu entscheiden.

Fig. 18

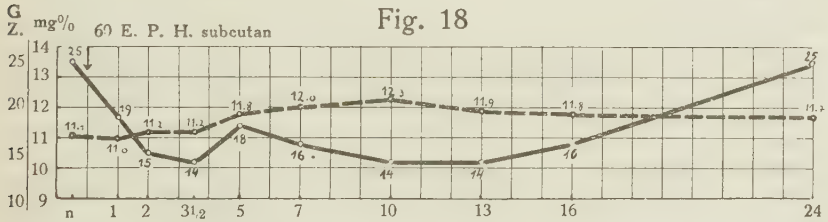
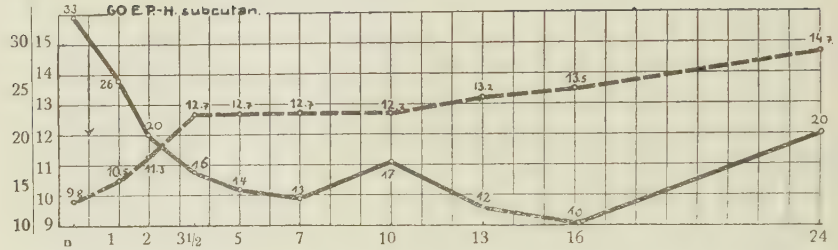


Fig. 18 zeigt den Befund bei einem 26jähr. Schreiner, der wegen eines Uretersteins in der Klinik lag. Bei ihm wirkt das Hormon sehr nachhaltig auf die Gerinnungszeit, jedoch so, daß seine Wirkung nach 16 Std. schon wieder etwas nachläßt, wie leicht aus der Kurve ersichtlich ist. Auch die Calciumkurve erreicht schon nach 10 Std. ihren Höhepunkt. Bei dem Patienten lagen Zeichen einer endokrinen Störung vor (sehr geringer Bartwuchs, fehlende Brustbehaarung, Genitalbehaarung feminin).

Fig. 19 zeigt den Kurvenverlauf bei einem 9jähr. Mädchen mit hämorrhagischer Diathese. Hier wirkte die Hormongabe besonders stark, wohl weil sie im Verhältnis zum Körpergewicht

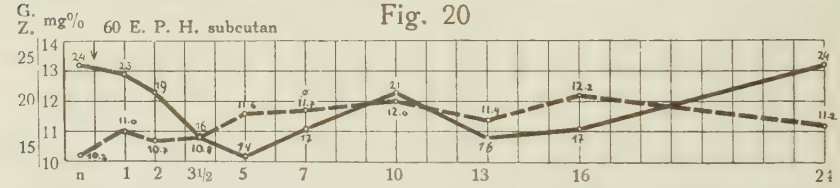
Fig. 19



der Kleinen etwas hoch gegriffen war, wurde aber ohne jedes alarmierende Symptom einer etwaigen Überdosierung vertragen. Die Ger.-Zeit fällt besonders tief ab, von 33 Min. auf 10 Min. nach 16 Std. und steht auch nach 24 Std. noch weit unter dem Ausgangswert. Ähnlich das Verhalten der Calciumkurve: Starker Anstieg schon nach 3½ Std., der bis zu 24 Std. noch zunimmt.

Es folgen dann in Fig. 20 die Kurven bei einem 37jähr.

Fig. 20

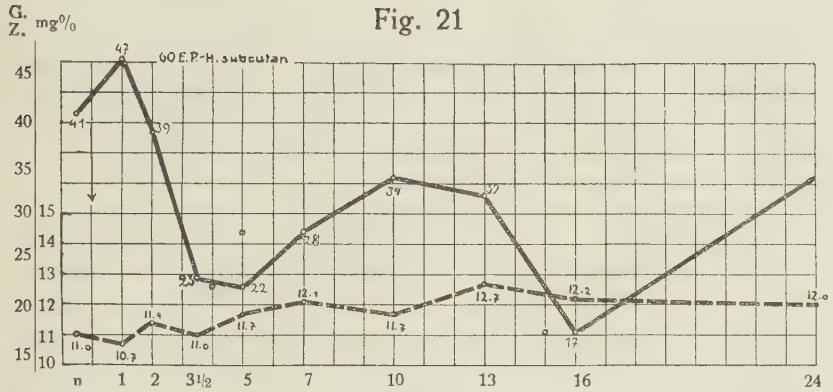


Physiker, mit Osteopsathyrose (anamnestisch häufige Knochenbrüche im Befund: deutlich blaue Scleren). Bei ihm kommt die größte Beschleunigung der Ger.-Zeit etwas verzögert, erst nach 5 Std., und die zweite tiefste Zacke etwas zu früh, schon nach 13 Std.

Ebenso zögert sich das Auftreten der stärksten Erhöhung des Serumcalciumspiegels bis zu 16 Std. p. I. hinaus.

Einen äußerst interessanten und auch praktisch wichtigen Fall demonstriert Fig. 21. Ein 21jähr. Hämophiler kam wegen einer profusen Nierenblutung in hiesige Klinik. Bei ihm wurden parallel zu jeder Blutentnahme nach Möglichkeit die jeweiligen Erythrocytenzahlen im cbmm Urin festgestellt. Er begann mit einer Ger.-Zeit von 41 Min., ging nach der Hormongabe seltsamerweise nach einer Stunde auf 47 Min. hinauf. Dann fiel die

Fig. 21

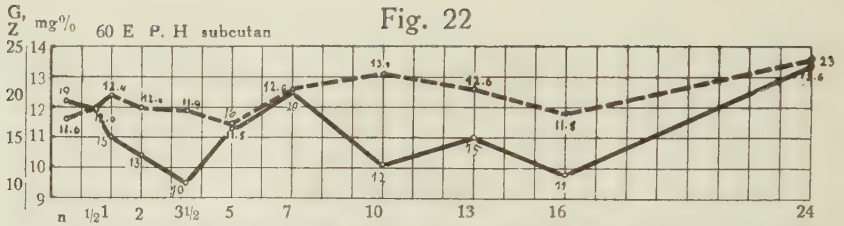


Kurve schnell nach 3½ Std. auf 23 Min., nach 5 Std. sogar auf 22 Min., stieg dann bis zu 34 Min. nach 10 Std. und ging nach 16 Std. auf 17 Min. (!) herunter. Nach 24 Std. lag der Wert bei 34 Min. Die Calciumkurve weist keine wesentlichen Besonderheiten auf. Die Erythrocytenwerte im Urin waren vor der Injektion 241 000 pro cbmm, nach einer Stunde 71 200, nach 2 Std. 60 400. In der Folge trat hier eine Eigentümlichkeit zutage. Wenn man nämlich die Erythroc. nicht sofort nach dem Urinlassen auszählte, so trat schon nach ganz kurzer Zeit ein Zusammenklumpen der E. ein, welches ein Auszählen unmöglich machte. Nach 10 Std. ließ sich dann durch schnelles Zugreifen ihre Zahl vorübergehend wieder bestimmen. Es waren 116 000 im cbmm. Nach 13 Std. waren sie wieder zu schnell koaguliert, nach 24 Std. hatten sie fast den Ausgangswert mit 240 800 wieder erreicht. Wie der Krankheitsverlauf weiterhin war, und wie die gefundenen Resultate praktisch ausgewertet wurden, wird an anderer Stelle mitgeteilt werden.

Die beiden letzten Kurven betreffen je einen Fall mit Hypophysentumor und mit einem blutenden Magenulcus.

Die erste Kurve bei einem 35jähr. Lagerarbeiter mit einem Hypophysentumor, der später operativ entfernt wurde (Operateur: Prof. v. Redwitz), zeigt Fig. 22. Von einem tiefliegenden Nüchternwert (19 Min.) ausgehend senkt sich die Ger.-Zeit auf 10 Min. nach 3½ Std., steigt dann nach 7 Std. zum Ausgangswert, fällt

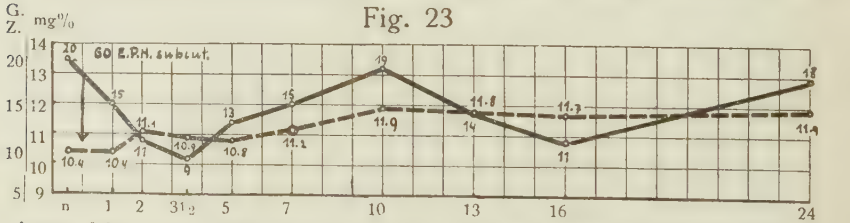
Fig. 22



schon nach 10 Std. auf 12 Min. zurück, und geht trotz vorübergehender Steigerung nach 16 Std. noch tiefer auf 16 Min. herunter. Nach 24 Std. ist der Wert vom Tage vorher etwas überschritten (23 Min.). Auch der Verlauf der Calciumkurve ist von den übrigen Kurven abweichend. Der erste Gipfel ist hier schon nach einer Stunde deutlich, der zweite liegt nach 10 Std. und der dritte ist der Schlußwert, zugleich auch der höchste. Man kann hier von einer verzögerten Wirkung des Hormons reden. Daß der Mann deutliche Zeichen einer innersekretorischen Störung aufwies, zeigt die Anamnese (seit anderthalb Jahren Verlust der Libido, Impotenz) und der objektive Befund (sehr kleine atrophische Hoden, Pubes nach oben horizontal abschneidend). Daß an dieser innersekretorischen Störung auch die Gl. parathyreoideae teilnehmen können, ist einleuchtend). Dafür spräche auch der abnorme Verlauf der Calciumkurve und evtl. auch die abnorm tiefe Lage der Ger.-Zeitkurve.

Der letzte Fall betrifft einen 28 Jahre alten Schlosser mit

Fig. 23



einem blutenden Magenulcus und daraus resultierender secundärer Anämie (Hb 48 %, Erythr.: 2700000). Auch hier liegt die Ger.-Zeitkurve abnorm tief, verläuft aber im übrigen regelrecht. Die Calciumkurve weist eine geringe, langsame und bis zu 24 Std. dauernde Steigerung von 10,4 zu 11,9 mg% auf. Zeichen einer innersekretorischen Störung lagen hier nicht vor, sodaß

man wohl zu einer einfacheren Erklärung für die abnorm tiefe Lage der Gerinnungskurve greifen kann, und zwar wird der Organismus durch den Reiz der chronischen Blutung von sich aus genügend gerinnungsfördernde Agentien bilden, um der Blutung Herr zu werden.

Betrachtet man nun die Gesamtheit der vorliegenden Kurven, so ist die regelmäßige Beschleunigung der Gerinnung am auffälligsten. In jedem Falle tritt deutlich in der Zeit zwischen 1 und 5 Stunden nach der Injektion ein Minimum in der Gerinnungskurve auf. Daß in Fig. 19 die Hormongabe so nachhaltig wirkt, daß sie erst nach 7 Std. das erste Minimum zeigt, darf uns bei der im Verhältnis zum Körpergewicht der Patienten etwas hohen Dosierung nicht wundern.

Je höher die Dosis, desto stärker und nachhaltiger ist ihre Auswirkung auf die Gerinnung im Blut. Das beweist ein Vergleich von Kurven mit 40 Einheiten mit solchem, bei denen 60 E. auf den Versuch verwandt wurden. Während bei 40 E. die Gerinnungskurve einen wesentlich flacheren Verlauf nimmt, in zwei Fällen (Fig. 6 und 7) sogar nach Erreichung des ersten Minimums zum Ausgangswert zurückkehrt und keine weitere Tendenz zum Absinken zeigt, finden wir bei einer Dosis von 60 E. die Veränderungen gegenüber der Norm bedeutend stärker und eindrucksvoller. Das erste Minimum ist hier in der Regel tiefer als bei einer Dosis von 40 Einheiten; weiter tritt ein zweites Herabsinken der Gerinnungszeit in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle prompt nach 16 Std. ein. Dieses zweite Minimum liegt gegenüber dem ersten häufig tiefer. In jenen Fällen, in denen das zweite Minimum verfrüht, nach 10 Std. kam (Fig. 18), bzw. zwischen dem ersten und dem 16-Std.-Minimum sich noch ein drittes (10 Std.) einschiebt, waren beide Male deutliche Zeichen einer Störung im endokrinen Apparat nachzuweisen. Für den etwas veränderten Verlauf der Gerinnungskurve diese Abnormität anzuschuldigen, dürfte wohl nicht falsch sein.

Daß im Verlauf der übrigen Kurven nicht genaue Gleichheit zu erwarten ist, liegt in der Natur der Dinge. Die Wirkung des

Hormons ist deutlich individuellen Schwankungen unterworfen. Nur soviel läßt sich aus den Kurven ablesen, daß der inbezug auf seine endokrinen Drüsen einigermaßen intakte Organismus seine normale Gerinnungszeit wieder zu erreichen trachtet. Dem einen gelingt das, während bei dem andern nur die Tendenz hierzu zu beobachten ist. Immer aber muß der Organismus bei genügender Hormondosis nach 16 Stunden der Auswirkung des Hormonstoßes mit einem zweiten Minimum nachgeben.

Daß auch das Körpergewicht seine Rolle spielt, zeigt der Vergleich von Fig. 13 mit Fig. 19. Erstere zeigt den Kurvenverlauf bei einem 29jährigen Mann von 63 kg Gewicht, letztere die Auswirkung derselben Hormongabe bei einem 9jähr. Mädchen von 26 kg Gewicht. Während in Fig. 13 das erste Minimum nach 10 Std. schon wieder bis zum Ausgangswert rückgängig gemacht ist, ferner das zweite Minimum längst nicht mehr die Tiefe des ersten erreicht, ist in Fig. 19 die Wirkung der Dosis derart, daß die Kurve immer tiefer sinkt und erst nach 7 Std. das erste Minimum erreicht, nach einem nur angedeuteten Anstieg wieder abfällt und nach 16 Std. ihre unterste Grenze mit 10 Min. (!) findet. Zu beachten ist, daß im zweiten Fall obendrein noch eine hämorrhagische Diathese vorlag, die Wirkung des Hormons also umso höher zu werten ist. Auch bei Fällen von Cholämie, ja sogar bei Hämophilie war die Wirkung des Hormons auf die Blutgerinnung ebenso deutlich wie bei normalen Fällen, was therapeutisch nicht ganz unwichtig sein dürfte.

Was die Wirkung des Parathormones auf den Calciumstoffwechsel betrifft, so ist eine regelmäßige Erhöhung in allen angestellten Versuchen unverkennbar. In der großen Mehrzahl der Fälle treten zwei Maxima im Verlauf von 24 Stunden auf, deren erstes gewöhnlich nach 2 Stunden erreicht wird. In ihrem übrigen Verlauf verhalten sich die Kurven sehr verschieden, und die zeitliche Regelmäßigkeit ihrer Maxima tritt gegenüber der der Minima in den Gerinnungskurven sehr zurück. Bei der großen Unregelmäßigkeit im Verlauf der Kurven ist eine diagnostische Verwendbarkeit des Parathormones etwa wie die des

Epithelkörperchenhormons Merck bei Ostitis fibrosa (Himmelmann) ausgeschlossen. Aus demselben Grund ist auch nicht mit Sicherheit klarzustellen, ob und welche Wirkung auf den Calciumkurvenverlauf endokrine Störungen zeigen. Auffällig war nur die Erhöhung der Calciumwerte bei Rachitis tarda (Fig. 3), trotz der relativ niedrigen Dosis von 40 Einheiten.

Ein Zusammenhang zwischen Serumcalciumerhöhung und Beschleunigung der Gerinnungszeit erscheint mir sehr fraglich. Manchmal kommt der erste Gipfel in der Calciumkurve einhalb bis anderthalb Stunden vor dem ersten Tal in der Gerinnungskurve, aber bei weitem nicht immer. Ferner findet sich in einigen Fällen ein Zusammentreffen eines Anstieges des Calciumspiegels mit dem 16 Std.-Minimum der Gerinnungszeit; aber ebenso gut findet sich zu dieser Zeit in manchen Fällen ein niedrigerer Calciumwert, sodaß auf Grund dieser Versuche ein niedrigerer Zusammenhang äußerst unwahrscheinlich ist.

Die bei wenig hartnäckigen Fällen von Blutungen angewandte Injektion von Calciumpräparaten übt ihre Wirkung m. E. nur infolge ihrer hypertonischen Eigenschaften aus. Auffällig ist jedenfalls, daß bei wirklich hartnäckigen und starken Blutungen, z. B. bei Haemophilie, intravenöse Injektion von Calciumpräparaten noch keinen bleibenden Erfolg gezeigt hat.

Den im strömenden Blut vorhandenen Calciummengen kommt eben nur eine katalysatorische Wirkung zu. Sind größere Calciummengen im Blut vorhanden, so werden diese sehr bald im Gewebe aufgenommen und in den Calciumdepots gespeichert. Umgekehrt wirkt das Hormon, denn es mobilisiert das Calcium aus den Depots, sodaß der Calciumgehalt des Blutes steigt. Das soll aber nicht heißen, daß es mit dieser Erhöhung des Serumcalciumspiegels irgend welchen Einfluß auf die Gerinnung hat, sondern m. E. ist dem Parathyreoidhormon noch eine spezifisch gerinnungsfördernde Wirkung zuzuschreiben. Das im Drüsenextrakt vorhandene calciummobilisierende und das gerinnungsfördernde Agens von einander zu isolieren, ist nur bis heute noch nicht gelungen.

Soviel steht jedenfalls fest, daß auch bei schweren Blutungsfällen, in denen Calciumpräparate versagten, das Parathormone seine beschleunigende Wirkung auf die Gerinnung prompt ausübte. Wenn heute trotzdem auch bei schweren Blutungen noch Calciumpräparate in Anwendung kommen, so verdanken sie ihre Beliebtheit nur ihrem Momenterfolg bei weniger ausgeprägten Fällen.

Zusammenfassend kann man bezügl. der Wirkung des Parathormones zu folgenden Ergebnissen kommen:

1. Das Parathormone ist imstande, regelmäßig die Blutgerinnung zu beschleunigen. Die Hauptwirkung tritt 1—5 Std. und 16 Std. nach der Injektion ein.

2. Mit steigender Dosis steigt auch die Wirksamkeit des Präparates. Als Normaldosis dürfen 60 Einheiten gelten, wobei nie Beschwerden seitens der Patienten geäußert wurden.

3. Die Stärke der Hormonwirkung ist individuellen Schwankungen unterworfen.

4. Endokrine Störungen sind von Einfluß auf die Blutgerinnung.

5. Eine deutliche gerinnungsfördernde Wirkung war auch in Fällen von Cholämie, hämorrhagischer Diathese und Hämophilie zu beobachten.

6. Das Präparat ist imstande, regelmäßig den Serumcalciumspiegel zu erhöhen. Hierbei ist die stärkste Wirkung zeitlich individuell verschieden.

7. Ein Zusammenhang zwischen Beschleunigung der Gerinnungszeit und Erhöhung des Serumcalciumspiegels ist nicht nachweisbar.

Zum Schluß meiner Arbeit sei es mir vergönnt, Herrn Prof. Dr. Freih. v. Redwitz meinen Dank auszusprechen für die Überlassung des Themas und für die liebenswürdige Unterstützung bei derselben.

Lebenslauf.

Geboren wurde ich Christian August Sticher am 31. Mai 1909 in Waldenburg/Altwasser als Sohn des Malers Christian Sticher. Von 1915 bis 1927 besuchte ich das Städtische Gymnasium in Bonn, wo ich Ostern 1927 die Reifeprüfung bestand. An der Universität Bonn widmete ich mich seit Ostern 1927 dem Studium der Heilkunde. In Bonn bestand ich im Herbst 1929 die ärztliche Vorprüfung und am 13. Dezember 1932 das ärztliche Staatsexamen. Die Bestallung als Arzt erhielt ich am 1. Januar 1934 und bin zur Zeit als Schiffsarzt bei der Hapag in Dienst.